Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock
(Direktor: Professor Dr. W. Frieboes).

Ueber Lichtsensibilisierung und ihre therapeutische Ausnutzung in der Lupusbehandlung durch Trypaflavin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Hans Hirsekorn.

Rostock
Ww. H. Winterbergs Buchdruckerei
1928.

Referent: Professor Dr. Frieboes.

Dem Andenken meines Vaters!

A. Das Wesen der Lichtsensibilisierung.

I. Die Katalyse photochemischer Prozesse.

Wenn man von der Tatsache absieht, dass das Licht selbst und allein bei vielen chemischen Umsetzungen schon als Katalysator wirkt, so kann der Vorgang der Lichtsensibilisierung — ganz allgemein gesprochen — aufgefasst werden als Zustandekommen einer Lichtwirkung unter Beteiligung von Lichtkatalysatoren, ohne welche die Lichtwirkung garnicht, schwächer oder auch andersartig auftreten würde.

Alle Lichtreaktionen folgen dem Grotthus-Draperschen Gesetz, nach dem nur diejenigen Strahlen wirksam sind, welche von dem betreffenden Medium absorbiert werden. Wie in diesem Sinne auch die Tätigkeit der Lichtsensibilisatoren zu verstehen ist, zeigt besonders eindrucksvoll das Beispiel der optischen Sensibilisation in der Photographie. Während auf gewöhnliche photographische Platten nur die blauen und violetten Strahlen wirken, werden die Silbersalze der Platten durch Zusatz bestimmter Farbstoffe auch im Bereich derjenigen Strahlen lichtempfindlich gemacht, welche nicht von den Silbersalzen, wohl aber von diesen Farbsubstanzen absorbiert werden. Es gelangen also mehr Strahlen zur Absorption. So entstehen auf unseren orthrochromatischen Platten Bilder, auf welchen die Lichtstärke der einzelnen Farben so ist, wie sie auch unserem Auge erscheinen. Mit dieser Entdeckung begründete F. W. Vogel 1873 die Lehre der photochemischen Katalyse. Er glaubte optische Sensibilisierung durch gewisse Farbstoffe und chemische Sensibilatoren unterscheiden zu müssen, doch wurde nach ihm diese strikte Trennung als nicht möglich angesehen. Der photochemischen Reaktionen, anorganischer wie organischer, die mit Hilfe von Katalysatoren ablaufen, sind eine Fülle. Nur einige Beispiele seien hier der Vollständigkeit halber angeführt, da hauptsächlich die photobiologische Sensibilisation besprochen werden soll. Die Bildung von SO_3 aus SO_2 und O_2, welche photochemisch zunächst nur durch ultraviolette Strahlen erfolgt, geschieht bei Gegenwart von Chlor auch durch langweilige Strahlen. Benzoesäure und Ferrisulfat getrennt bleiben im Dunkeln wie im Licht unverändert und

reagieren miteinander im Dunklen nicht, im Lichte aber entsteht aus beiden rasch Salizylsäure. Neuberg hat gefunden, dass chemische Reaktionen, die sich im gewöhnlichen Licht erst in Monaten oder Jahren vollziehen, bei Gegenwart bestimmter Metallsalze in Minuten oder Stunden vor sich gehen. Die meisten chemisch-reinen Körper und nach Feststellungen desselben Forschers praktisch Lichtunempfindlich, besonders die oganischen Verbindungen. Verunreinigungen aber mit kleinsten Mengen anorganischer Salze, besonders Metallzalze wie des Eisens, Mangans, Cers und Urans, üben eine stark katalytische Lichtwirkung aus. Da Eisen auch im lebenden Organismus vorkommt, ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, dass es daselbst ebenfalls eine entsprechende Rolle spielt. Man kann nach dem bisher Gesagten die Lichtsensibilisierung auffassen einerseits als eine durch Katalysatoren erhöhte bezw. ausgelöste Lichtwirkung, andererseits als Aktivierung des Katalysators durch Licht. Oder wie Hausmann*) es an entsprechender Stelle ausgedrück hat: „Ein Element kann demnach erst durch Belichtung zu einem Lichtkatalysator werden".

Auf die klassischen Arbeiten W. Hausmann's, besonders auf die vom Jahre 1923 über die „Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie" stützt sich neben anderen im wesentlichen die vorliegende Arbeit, deren allgemeiner Teil über Lichtsensibilisierung nur eine beschränkte Wiedergabe dessen ist, was dem Verfasser bei der Darstellung und Veröffentlichung von therapeutischen Erfolgen bei der praktisch angewandten Lichtsensibilisierung an der oben genannten Klinik zum eigenen Verständnis gedient hat.

II. Biologische lichtkatalytische Prozesse bei niederen Lebewesen und Kaltblütern.

Der Entdeckung der Sensibilisation der Silberhaloide durch Farbstoffe folgte 1899 eine im Prinzip übereinstimmende auf biologischem Gebiet: Die photodynamische Erscheinung, d. h. die Sensibilisierung von Lebewesen und von Lebewesen gebildeter Zellen und Materie durch bestimmte Farbstoffe. Nachdem offenbar schon früher, wie Hausmann (l. c.) berichtet, photodynamische Wirkungen ohne ihre tiefergehende Erklärung beobachtet worden waren, fanden O. Raab und v. Tappeiner, dass Paramaecien, die im Dunklen in einer Akridin-Lösung 1 : 20 000 gehalten wurden, unbeeinflusst blieben, während die Tiere im Lichte ihre physiologische Fortbewegungsweise aufgaben und bald zugrunde

gingen. v. Tappeiner und seine Mitarbeiter untersuchten auf diese Wirkung hin noch zahlreiche andere Farbstoffe, wobei sich herausstellte, dass die photodynamische Wirksamkeit derselben an die Eigenschaft zu fluorescieren sowie an Sauerstoffanwesenheit gebunden war. Die Eigenschaft der Fluorescenz ist allen Sensibilisatoren im Sinne von Tappeiner gemeinsam, ohne dass dieselbe das wirksame Prinzip darstellte oder die Fluorescenzhelligkeit in Beziehung zur Wirkungsstärke stünde. Bakterien und Pilze können ebenfalls, wenn auch schwerer als Protozoen sensibilisiert, d. h. in ihrer Entwicklung geschädigt und abgetötet werden. Hierüber liegen zahlreiche Versuche bis in die neueste Zeit vor. Gicklhorn fand auch Algen und isolierte Pflanzenzellen beeinflussbar. In diesem Zusammenhang sei auch die Einwirkung photodynamischer Substanzen auf die Atmungschromogene der Pflanzen erwähnt, welche wohl in einer Übertragung des molekularen Sauerstoffes beruht, da Noack zeigte, dass in derselben Weise wie durch H_2O_2 auch durch photodynamische Farbstoffe die Chromogene entsprechend ihrer physiologischen Aufgabe oxydiert werden. Diese Oxydation kann durch reduzierende chemische Stoffe gehemmt werden. Auf die Hemmung photodynamischer Wirkungen wird noch einzugehen sein. Ein beliebtes Versuchsobjekt stellen die roten Blutkörperchen dar. Hausmann fand schon bei Einwirkung langwelliger Strahlen Hämolyse, welche durch photodynamische Substanzen nach Versuchen mehrerer Forscher noch beschleunigt wird. Auch im Dunkeln tritt bei Anwesenheit photodynamischer Stoffe schon geringe Geschwindigkeitsvermehrung der Hämolyse auf, die sogenannte „Dunkelwirkung", von der noch später die Rede sein wird. H. Koeppe stellte neuerdings eine Beschleunigung der Spontanhämolyse auch durch einfache Ultraviolettlichtbestrahlung fest. Von grosser Bedeutung war es dann, dass im vergangenen Jahre 1927 Hausmann und C. Sonne Erythrozyten durch Hämatoporphyrin in vitro auch für ultraviolette Strahlen sensibilisieren konnten. Den Franzosen Fabre, René und H. Simonnet gelang es gleichfalls, beschleunigte Hämolyse von Erythrozyten in hämatoporphyrinhaltigen Lecithin-Lösungen durch U.V.-Bestrahlung nachzuweisen. Bis dahin war Sensibilisierung mit photodynamischen Substanzen experimentell nur im sichbaren Spektralgebiet beobachtet worden.

Sensibilisierungsversuche an isolierten glattmuskeligen Organen liessen Erregungen als Äusserung der Zunahme des Muskeltones erkennen. Sensibilisierungsfähig erwies sich auch das isolierte Esculentenherz, bei welchem Reizleitungsstörung, Kammerautomatie, später Abnahme der Muskelkontraktilität und Reizerzeugung auftrat. Die im Anfang eintretenden Wirkungen sind im Dunklen noch reversibel, die späteren nicht mehr. G. Viale durchspülte das in situ belassene Krötenherz unter Eosin- und Benzoflavin-Zusatz mit Ringerlösung, bestrahlte mit einer Nernstlampe oder einem Heliostaten und sah verbesserte Herztätigkeit bei geringer Eosinkonzentration, bei stärkerer herabgesetzte. Im Im Dunklen trat keine Wirkung durch den Farbstoff auf. Versuche von F. Lippay am quergestreiften Muskel liessen tonische Verkürzungen und rasch vorübergehende Kontraktionen beobachten, die L. als direkte Einwirkung auf die Muskelsubstanz auffasste.

R. Dreyer sensibilisierte durch Injektion in den Rückenlymphsack Frösche in toto und bestrahlte ihre Zunge unter Wärmeausschaltung; nach wenigen Minuten zeigten die belichteten Partien Gefässerweiterung, Ödem und Thrombosierung der Gefässe, während der unbelichtete Teil der Zunge unverändert blieb. Jodlbauer setzte Fische in Lösung von Eosin u. a. dem zerstreuten Tageslicht aus. Es trat zunächst Nekrose der oberflächlichen Epithelschicht auf, nach 1—2 Tagen gingen die Tiere ein.

Kompliziert sind die Verhältnisse der Lichteinwirkung auf Enzyme. Sie sind von v. Tappeiner, Jodlbauer und ihren Mitarbeitern bei Gegenwart photodynamischer Substanzen vielfach studiert worden. Bei grossen Unterschieden in der Beeinflussbarkeit ergab sich im allgemeinen nur Wirkungsabschwächung. So erweist sich die mit Eosin sensibilisierte Invertase gegen die langwelligen Strahlen vierhundert Mal empfindlicher als die lichtsensibilisierte. Nur die fermentative Wirkung der Peroxydase wird durch tierische Galle, Hämatoporphyrin sowie Ferrisulfat im Lichte gefördert. Hausmann glaubt sich danach zu der Annahme berechtigt, dass auch in vivo eine Reaktionsbeschleunigung oxydativer Prozesse durch Licht unter Beteilgung optischer Sensibilisatoren als möglich gedacht werden könne.

Toxine und Antitoxine können durch fluoreszierende Farbstoffe im Licht ebenfalls erheblicher geschädigt werden als durch einfache Lichtwirkung. Die Diphtherie-Toxinwirkung ist nach dreitägiger Belichtung mit zerstreutem Tageslicht unter Beteiligung

eines solchen Sensibilisators so herabgesetzt, dass eine 120fach letale Dosis ohne Schaden injiziert werden kann. Die agglutinierende Eigenschaft und Giftwirkung des Rizins geht durch Belichtung bei erfolgter Sensibilisierung verloren. Für weitere Fermente wurde ähnliches gefunden. Auch die Komplemente des Serums sowie die spezifisch praecipitierenden Substanzen praecipitierender Sera wurden in dieser Richtung mit positivem Ergebnis untersucht.

Der hemmende Einfluss von reduzierenden Mitteln auf die Wirkung der photodynamischen Substanzen wurde bereits bei der Oxydation der pflanzlichen Atmungschromogene erwähnt. Ebenso verhalten sich Eiweisslösungen, in dem sie die phothodynamischen Stoffe absorbiren; ferner Zusatz von Zucker und anderen Kohlehydraten. Die antagonistischen Lichtwirkungen verschiedener Strahlenarten, die von G. Politzer und F. Scheminsky eingehend studiert worden sind, bedeuten natürlich etwas prinzipiell ganz anderes. Herr und Frau Henry fanden wie Hausmann (l. c.) berichtet, dass die Verlangsamung der Protoplasmabewegung durch kurzwellige Strahlen eine geringere war, wenn gleichzeitig sichtbares Licht Zutritt hatte.

Bei der Untersuchung des Angriffspunktes der fluorescierenden Substanzen auf Paramaecien und Erythrozyten ergaben sich Verschiedenheiten. Teilweise wurde nur eine „Aussenwirkung" gefunden, teilweise auch eine „Innenwirkung", d. h. nach Trennung von dem Sensibilisator war noch eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit nachzuweisen. Die Reaktionsfähigkeit aller photodynamisch wirksamen Stoffe mit den Zellen und Zellkolloiden bereits im Dunklen bewiesen Jodlbauer und F. Haffner. Es gab sich die Reaktionsfähigkeit in der Förderung der Hämolyse, der Erythrozyten und der Flockung der Blutkörperchen-Kolloide zu erkennen. Jodlbauer weist auf die Bedeutung der Farbstoffanlagerung bei der photographischen Sensibilisation hin, nach Feststellung von Stübl ist nämlich eine Färbung des Bromsilbers Vorbedingung für die Sensibilisierung. Hinsichtlich der biologischen Dunkelwirkung, die allen photodynamischen Farbstoffen eigen ist, die aber auch bei nicht fluorescierenden und dann auch nicht photodynamisch wirksamen Farbsubstanzen gefunden wurde, betont Jodlbauer, dass von einer „Färbbarkeit" der Zelle mit dem Farbstoff als Vorbedingung für die photodynamische Wirkung nicht gesprochen werden könne, weil die Erkennung der Färbung beschränkt sei. Eine Bedingung

für die Wirksamkeit des Farbstoffes wäre, dass nach seiner Bindung an die Zellkolloide die Fähigheit der Sauerstoffaktivierung und der Übertragung desselben auf die Zelle erhalten bliebe. Da allen photodynamischen Farbstoffen die Strukturformel des Chinons gemeinsam ist, nimmt Neuberg eine Sauerstoffübertragung nach dem Schema Chinon $\rightleftharpoons$ Hydrochinon an. Durch die Oxydation der Atmungschromogene ist die Richtigkeit dieser Vorstellung wahrscheinlich gemacht.

Weitere Erklärungsversuche für die Wirkungsweise der photodynamischen Substanzen führen uns bei dem heutigen Stande unseres Wissens vom biologischen Geschehen mehr und mehr ins Reich der Hypothesen. Pincussen hat in einer neueren Arbeit versucht, die einzelnen verschiedenartigen Erscheinungen der Lichtwirkung, lichtelektrischer, physikalisch-chemischer, chemischer wie auch biologischer Natur in Beziehung zueinander zu setzen. Bei ihm spielt die Betrachtung vom Standpunkt der Verschiebung der Teilchengrösse durch Licht eine dominierende Rolle. Nach Anführung eines hübschen Beispieles aus der Chemie für reversible Kolloidbeeinflussung durch Licht bespricht er die Beeinflussung der Teilchengrösse bei der Wirkung des Lichtes auf Fermente und gibt in diesem Zusammenhang einen Versuch mit Kaulquappen an, welcher gleichzeitig ein Exempel dafür ist, wie ausser der Sensibilisierung durch photodynamische Substanzen im Sinne von v. Tappeiner Steigerung und Schwächung der biologischen Lichtwirkung zustande kommen kann. Die Beobachtungen von Pincussen seien kurz wiedergegeben. Die Abtötungszeit von Kaulquappen, die teils in reinem Wasser, teils in Lösungen verschiedener Salze gehalten und mft Ultraviolett-Licht bestrahlt wurden, war bei Kalium-Salzlösung die kürzeste, dagegen in Calcium-Salzlösung eine noch längere als in reinem Wasser; die übrigen Kationen reihten sich zwischen diese beiden Extreme ein. Die Bestrahlung in saurem Milieu wurde besser vertragen als bei neutraler oder gar alkalischer Reaktion. Im Dunklen gehaltene Kontrolltiere blieben in diesen Lösungen ganz unbeeinflusst. — Die chemischen Lichtwirkungen im Organismus fasst Pincussen auf als gekoppelte Reaktionen teils rein chemischer Natur, teils in Verbindung mit fermentativen Vorgängen.

III. Lichtsensibilisierung und Lichterkrankungen der Warmblüter.

Schon Raab gelang es, Warmblüter in toto gegen Licht zu sensibilisieren. Weisse Eosin-Mäuse, dem Licht oder direkt der Sonne ausgesetzt, wurden unruhig, suchten in den Schachten zu kommen und kratzen sich dauernd an den dem Licht exponierten Stellen, besonders an den Ohren, welche zuerst ödematös anschwollen, nach wenigen Tagen nekrotisch wurden und abliefen. Nachher wurden diese Beobachtungen in vielen ähnlichen Versuchen bestätigt. Bei genügend langer Belichtung gingen die Tiere stets ein, während sie nach Einverleibung des Sensibilisators im Dunklen — ebenso wie die schwarzen Mäuse im Licht — am Leben blieben.

Beim Menschen wurde die Möglichkeit der künstlichen Sensibilisierung gegen Licht in unfreiwilliger Weise nachgewiesen bezw. wahrscheinlich gemacht. Prime verabfolgte 1913 an Epileptiker zu therapeutischen Zwecken Eosin und sah an den Patienten an unbedeckten Körperteilen, den Händen und im Gesicht sich mehrende Zeichen einer chronischen Entzündung auftreten, die zu Ulcerationen besonders an den Fingern mit schwerer Erkrankung und Verlust der Nägel führte. v. Tappeiner deutete dann diese Erscheinung zuerst als Lichterkrankung, nachdem er schon früher offenbar als erster auf die Möglichkeit hingewiesen hatte, dass bei gewissen Lichterkrankungen Sensibilisatoren eine Rolle spielten. Die bisher und im Folgenden gegebene Darstellung der Sensibilisationskrankheiten hält sich fast au sschliesslich an das eingangs erwähnte Werk Hausmann's vom Jahre 1923. Demselben gelang es dann zuerst mittels eines tierischen Farbstoffes, des Hämatoporphyrins, weisse Mäusse gegen Licht zu sensibilisieren. Er hat die einzelnen Stadien dieser experimentellen Lichterkrankung vom raschesten Verlauf als „Blitzschlag" bis zu den chronischen Formen in Wort und Bild anschaulich wiedergegeben. Mit den Krankheitserscheinungen der Mäuse stimmte auch die in dem bekannten Selbstversuch des deutschen Arztes Meyer-Betz im Jahre 1913 überein, welcher der bedrohlichen Wirkung der Sensibilisierung mit Hämatoporphyrin nur durch Meiden des Lichtes Einhalt gebieten konnte und sich noch Wochen später bei einem Spaziergang in der Sonne sensibilisiert fand. Hausmann hat

exogene und endogene Sensibilisationskrankheiten und Lichterkrankungen mit unbekannter Ursache unterschieden. Die bereits besprochenen medikamentösen, deren noch mehrere zu nennen sein werden, gehören also auch zu den exogenen, ebenso eine Reihe von Tiererkrankungen, bei welchen der Sensibilisator mit der Nahrung aufgenommen wird. Bei den endogenen hingegen tritt der im Körper gebildete Sensibilisator in einer Form auf, welche die Krankheit im Lichte hervorruft. Hausmann hat alle diese Krankheiten so ausführlich behandelt, dass sie hier nur erwähnt und einiges prinzipiell Wichtige dabei hervorgehoben werden soll.

Der Fagopyrismus der Rinder, Schweine, Schafe und anderer Tiere, welche Buchweizenkörner fressen und, aus dem Stall ans helle Tageslicht gekommen oder nach trübem Wetter dem Sonnenschein ausgesetzt, immer wieder in derselben Weise erkranken, ist eine schon seit langer Zeit bekannte Erscheinung. Die Krankheit, welche also im Dunklen nicht auftritt, verschont die schwarzen Tiere ganz und befällt bei bunt-weissgescheckten nur die unpigmentierten hellen Partieen in Form einer juckenden, mit Schwellungen besonders der Ohren einhergehenden Hautentzündung, wobei das Allgemeinbefinden in schweren Fällen durch Schwäche und Schwindelanfälle gestört sein kann. Hausmann sah bei einem Meerschweinchen, dass er längere Zeit mit Buchweizensamen gefüttert hatte, als er es der Sonne aussetzte, rasende Drehbewegungen auftreten. Der Buchweizen wird von erfahrenen Landleuten im Frühjahr rechtzeitig abgesetzt, weil die Tiere noch Wochen später — übereinstimmend mit dem Selbstversuch von Meyer-Betz mit Hämatoporphyrin — sich überempfindlich erweisen. Der alkoholische Extrakt zeigt nach Öhmke Fluorescenz und sein durch Verdampfen gewonnener Rückstand vermag, an weisse Mäuse verfüttert, diese durch Belichtung zu töten. Busk konnte einen fluoreszierenden Farbstoff aus Buchweizen gewinnen, der dem Chlorophyll, bezw. dem Chlorophyllan Hoppe-Seylers nahesteht. Der Fagopyrismus darf nach diesen Funden und noch mehr nach seinem klinischen Bild, das dem der experimentellen Sensibilisierung mit Hämatoporphyrin in vielem gleicht, mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als exogene Sensibilisationskrankheit gelten.

Pferde, seltener Rinder, die schwedichen Klee erhalten, erkranken an den weissen Stellen des Kopfes und der Glied-

massen. In leichten Fällen besteht Rötung, evt. auch Schwellung der unpigmentierten Hautstellen und nach Abklingen der Entzündung noch längere Zeit Schuppen der Haut, während bei schweren Fällen schmerzhafte, starke Schellungen von dunkelblauroter Verfärbung mit reichlich gelber Flüssigkeitsabsonderung und in der Folge sogar Nekrosen beobachtet werden können. Ferner nervöse Begleitsymptome wie beim Fagopyrismus neben anderen Komplikationen. Diese Kleekrankheit soll möglicherweise durch Rostpilze des Klees hervorgerufen werden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der Lupinose der Schafe gemacht. Hausmann berichtet aus der Tierpathologie in diesem Zusammenhang über eine Reihe von weiteren interessanten Affektionen, welchen stets nur die weissen unpigmentierten Individuen der betreffenden Spezies oder nur die unpigmentierten Hautteile anheimfallen. So die Wirkung des krausen Hartheus (Hyperium crispum), in dem ein gelber Farbstoff gefunden wurde, auf weisse Schafe. Erkrankungen an weissen Stellen von Pferden, die Futter frassen, welches von Honig- oder Mehltau befallen war und Hautnekrosen bei weissen und schwarz-weissen Kühen. Schliesslich die Erfahrungen einiger Farmer in Florida an ihren Schweinen, welche die Farbwurzel (Lachnanthes) frassen, wobei nur die weissen Tiere Rosafärbung der Knochen aufwiesen und ihre Hufe verloren, sodass zur Aufzucht nur die bunten Varietäten ausgewählt werden.

Ausser den besprochenen medikamentösen Sensibilisationskrankheiten, der von Prime mit Eosin und dem Hämatoporphyrin-Versuch von Meyer-Betz sind noch mehrere Schädigungen der Haut unter gewerblichen und therapeutischen Verhältnissen im Zusammenhang mit dem Licht bekannt. Nach Beobachtungen von L. Lewin im Jahre 1913 trat bei Arbeitern eines Kabelwerkes, die mit einem Steinkohlenteerpech zu tun hatten, ausschliesslich an den unbedeckten Partien eine Dermatitis auf, deren Juckreiz bei vielen der Fälle in der Nacht und im Schatten fehlte. Auch ergab die Nachforschung Lewin's, dass die meisten der erkrankten Leute hellhaarig waren und nur ein kleiner Teil dunkelfarbiges Haar hatte. Die Anwesenheit einer sensibilisierenden Substanz in dem Pech wurde zwar nicht nachgewiesen, ist aber bei dem Charakter desselben ja sehr wahrscheinlich.

Zahlreiche Dermatosen sind im Kriege, als man viele Stoffe nicht rein darstellen konnte, gesehen worden. Z. B. eine

von K. Herxheimer und E. Nathan als Dermatitis solaris beschriebene juckende Hautaffektion unter dem Einfluss eines flüssigen Teerpräparates, des Karboneols; ferner sind von W. Frieboes ähnliche ekzematöse, scharf an die belichteten Hautpartien geknüpfte Reizungen bei Anwendung von Liq. lithantrac. acetonic. Sack, der in nicht gut gereinigtem Zustande photochemische Substanzen enthält, gesehen worden. Derselbe Autor beobachtete, wie durch Tumenol-Zinkpaste solche Reizung der Haut sogar von stärkerem ekzematösem Charakter auf den belichteten Partien entstanden, und fand die Ursache in einer Vaseline, die als Grundlage auch einer anderen Salbe diente, welche ebenfalls die gleichen Erscheinungen hervorrief. Experimentell liess sich die Wirkung leicht an anderen Patienten nachprüfen, andererseits durch Überstreichen mit Ultrazeozen-Salbe verhindern.

Die Besprechung der endogenen Sensibilisationskrankheiten führt uns zurück zu den Porphyrinen. Das Hämatoporphyrin, ein eisenfreies Spaltungsprodukt des Haematins, findet sich nicht nur unter pathologischen Bedingungen im Blut, wie bei Sulfonal- oder Bleivergiftungen, sondern es kommt ebenso wie normalerweise in kleinsten Mengen im Harn, wahrscheinlich auch ständig in Spuren im Blute vor. Ob es hier dazu beiträgt, die physiologische Lichtwirkung zu erhöhen und beispielsweise einen Hautreiz schafft oder unterstützt, der neben anderen Momenten bei hellem Wetter unsere Stimmung hebend beeinflusst, ist sehr wohl denkbar, aber freilich nur eine Vermutung, wie sie ähnlich Höber ausgesprochen hat. Bei der experimentellen und exogenen Sensibilisation von Mensch und Tier wurde bisher, betont Hausmann immer wieder, Lichtüberempfindlichkeit nur gegen die sichtbaren Strahlen beobachtet, für das Hämatoporphyrin um den Bereich von $\lambda = 540$ $\mu\mu$. Die Hautveränderungen — in akuten und subakuten Fällen sind es nur starke mit Juckreiz verbundene Schwellungen, in chronischen Fällen treten bei den Hämatoporphyrin-Mäusen Nekrosen z. B. der ganzen Ohrmuscheln auf — betreffen bei allen medikamentösen und exogenen S.-Krankheiten die gesamte belichtete unpigmentierte Körperoberfläche.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Hydroa, einer Krankheit, die meist mit Ausscheidung von Porphyrinmengen einhergeht und offenkundig durch das Licht hervorgerufen wird. Mitunter congenital und oft familiär auftretend, beginnt die Hydroa

meist schon im Kindesalter. Sie tritt im Frühjahr (Hydroa aestivalis) auf in Form kleiner Papeln, auf deren Höhe sich Bläschen entwickeln, bald darauf kommt es zur Krustenbildung und später zu narbiger Abheilung. Nach schubweise verlaufenden Anfällen, die im Herbst abflauen, tritt im Winter Abheilung ein. Die folgenden Jahre bringen mit anscheinend zunehmender Lichtempfindlichkeit eine Steigerung, wobei neben neuen mit Vorliebe wieder die alten Stellen und im Unterschied von dem Bilde der experimentellen Porphyrinsensibilisation nie die ganzen dem Lichte exponierten Teile befallen werden, bis schliesslich Verstümmelungen entstehen, die in extremen Fällen solchen bei Lupus, Lepra oder tertiärer Lues ähnlich sind. Es wird bei der Hydroa, wie H. Fischer entdeckte, nicht Hämatoporphyrin, sondern sogenanntes Urin-, bezw. Kotporphyrin ausgeschieden. Verwendet man diese wieder experimentell zur Sensibilisation am Tier, so treten dieselben Erscheinungen wie bei Verwendung von Hämatoporphyrin, nur weniger heftig auf. Die Hydroa-Eruption wird nun nach mehrfachen Untersuchungen an Patienten durch kurzwellige, unsichtbare Strahlen hervorgerufen. L. Freund fand die Strahlen von $\lambda = 396$ bezw. 380 bis 325 $\mu\mu$ wirksam. Damit stimmen neuere Untersuchungen von Hausmann und Krumpel überein, die ein breites Absorptionsband derselben zwischen $\lambda = 400$ und 300 $\mu\mu$ ergaben. Zwischen der experimentellen Sensibilisation gegen langwelliges Licht und der Lichtüberempfindlichkeit der Hydroa gegenüber ultravioletten Strahlen besteht also wie im klinischen Bilde beider weitgehende Untershhiede, deren Gründe wir nicht zu übersehen vermögen. Andererseits ist natürlich kaum anzunehmen, dass bei der Entstehung der Hydroa zwischen ihrer Überempfindlichkeil gegen Licht und dem Auftreten in hohem Masse sensibilisierungsfähiger Porphyrine kein ursächlicher Zusammenhang bestünde.

Erwähnt soll noch werden das Vorkommen von Porphyrinen ohne Lichtüberempfindlichkeit bei Fällen von Veronal-, Trional- oder Bleivergiftung. Da solche Patienten meist durch Zimmeraufenthalt stärkerer Lichteinwirkung entzogen werden, könnte damit die Beurteilungsmöglichkeit verloren werden, freilich nicht in allen Fällen. Hausmann konnte einmal mit dem porphyrinhaltigen dunkelroten Urin eines Hydroa-Patienten bei Erythrozyten und Paramaecien keine photodynamische Wirkung trotz intensiver Sonnenbestrahlung erreichen. Gleiche negative Resultate

ergaben sich mit dem Urin von Bleivergifteten. Danach kann das Vorkommen nicht sensibilisationsfähiger Porphyrine eine Erklärung geben für die Fälle von Porphyrinurie, welche eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit vermissen lassen.

Als eine weitere endogene Sensibilisationskrankheit wäre die der Eisenia foetida zu nennen. Diese Regenwurmart und noch mehr ein Verwandter der Eisenia foetida erkranken zum Unterschied von anderen Regenwürmern im Licht mit Schwellungserscheinungen und zerfallen in mehrere Stücke. Zielinska gelang es, einen gelben, in alkoholischer Lösung fluoreszierenden Farbstoff aus dem Integument des Wurmes zu isolieren, der nach weiteren Untersuchungen mit hoher Wahrscheinlichkeit als der Sensibilisator verantwortlich zu machen ist. Derselbe Wurm besitzt an Stellen, die nicht erkranken, in seinem Pigment einen Farbstoff, welcher im Körper zunächst nicht, in Lösung aber wohl fluoresziert und in vitro photodynamische Wirkung ausübt.

Wir finden hier die Tatsache vor, dass in einem Organismus das eine Pigment als Lichtüberträger und Sensibilisator, das andere als Schutz gegen Licht wirkt, sowie dass, je nach dem wie und wo er vorkommt, derselbe Farbstoff als Sensibilisator oder als Schutzmittel gegen Licht auftritt. — Interessant liegen auch die Verhältnisse beim Chlorophyll. Einerseits vermag nur die chlorophyllführende Pflanze Kohlensäure im Licht zu assimilieren, andererseits stellt das Chlorophyll offenbar in gewisser Weise einen Lichtschutz für die Pflanze dar, da chlorophyllfreie Pflanzen gegen photodynamische Schädigungen weniger resistent sich verhalten als chlorophyllhaltige. Sowohl in der Pflanze wie in vitro zeigt es Fluorescenz und vermag auf Paramäcien, Erythrozyten u. a. eine stark lichtsensibilisierende Wirkung auszuüben, welche aber bei Aufnahme mit der Nahrung bei pflanzenfressenden Tieren nicht nachweisbar ist, da wohl das Chlorophyll bei der Verdauung eine Änderung erleidet. Die aktive Pigmentwirkung, d. h. nach Hausmann die Wirksamkeit von Pigmenten am Ort ihres physiologischen Vorkommens als Überträger der Lichtenergie, als deren bestes Beispiel die Kohlensäureassimilisation der Pflanze mit Hilfe des Chlorophylls im Licht schon genannt wurde, ist ebenfalls an niederen Tieren nachgewiesen worden. Auch für das Pigment und seine Bildung in der menschlichen Haut wird man neben der sichergestellten Funktion als Licht-

schutz auch eine aktive Wirkung annehmen dürfen. Freilich wissen wir nur wenig darüber.

Zu den Lichterkrankungen mit unbekannter Ursache der Lichtempfindlichkeit rechnet Hausmann das Ekzema solare (Th. Veiel u. a.), die Pellagra, das Xeroderma pigmentosum, die Seemannshaut, die Variola, den Lupus erythematodes und einige andere Erkrankungen, bei denen der Einfluss des Lichtes auf die Entstehung oder den Verlauf der Erkrankung mehr oder minder deutlich erkennbar zutage tritt, ohne dass ein sicherer Anhaltspunkt für das Vorhandensein und die Beteiligung einer sensibilisierenden Substanz zu finden ist. — Am ehesten darf man dies wohl noch für die Pellagra annehmen. Das Auftreten und Rezidivieren der Erytheme und der übrigen Erscheinungen im Frühjahr und der dauernde Genuss von Mais oder vielleicht verdorbenem Mais dürften wohl im ursächlichen Zusammenhang stehen, zumal mit Mais gefütterte Laboratoriumstiere unter den Erscheinungen der Sensibilisationskrankheit im Licht zugrunde gingen. Im Gegensatz zu diesen Versuchstieren scheinen aber entsprechende Lichterkrankungen maisfressender Tiere auf dem Lande nicht beobachtet worden zu sein, auch nicht bei ausschliesslicher Maisfütterung. Hausmann weist auf verschiedene Momente hin, welche die Pellagra von den bisherigen echten Sensibilisationskrankheiten des Menschen unterscheiden, besonders auf die Tatsache, dass einerseits die Erytheme der Pellagra auf bedeckten Körperteilen vorkämen, andererseits wieder bei nackt herumlaufenden Zigeunerkindern auf Händen und Füssen scharf abgegrenz gesehen worden seien, ferner dass die Krankheit nicht nur bei Negern vorkäme, sondern auch einer Beobachtung nach die Mortalität der Pellagra bei farbigen Frauen gegenüber weissen sogar grösser gewesen sei. Noch andere Merkmale sprechen dagegen, dass die Pellagra eine reine optische Sensibilisationskrankheit ist, jedoch wird man sie nach dem jetzigen Stand unseres Wissens nicht gänzlich als solche ablehnen dürfen.

Bei dem Xeroderma pigmentosum der kleinen Kinder handelt es sich offenbar um eine angeborene, uns der Ätiologie nach unbekannte und oft familiär auftretende Lichtempfindlichkeit. Es beginnt auch immer, wenn die Kinder zum ersten Male in die Sonne getragen werden. unter dem Bilde einer gewöhnlichen Sonnen-Dermatitis. Der weitere chronische Verlauf und die meist eintretende Karzinombildung mit tötlichem Ausgang lassen sich

aber anscheinend auch trotz Schutz vor Licht und den hier wohl besonders wirksamen ultravioletten Strahlen nicht aufhalten. Wenn die Krankheit auch unter der Einwirkung des Lichtes zunächst in Erscheinung tritt, so entwickelt sie sich doch offenbar unabhängig von fortdauernden Lichtreizen weiter.

Weitere Lichterkrankungen können hier unbesprochen bleiben, nur soll, weil im Rahmen des Themas von Interesse, die gegesteigerte Empfindlichkeit tuberkulösen Gewebes gegen Licht erwähnt werden.

B. Die therapeutische Ausnutzung der Lichtsensibilisierung in der Lupusbehandlung durch Trypaflavin.

Die praktische Anwendung der Lichtsensibilisierung zu therapeutischen Zwecken geschieht heute bereits in mannigfacher Weise und hat vielleicht eine noch viel grössere erfolgreiche Zukunft Die Biologie und Klinik der Wirkungsweise bestrahlter Substanzen stellt allein schon ein grosses Kapitel für sich dar. Es soll hier ebenso wenig abgehandelt werden wie ein Gesamtüberblick gegeben über die sonstige Anwendung von Sensibilisatoren in der Medizin oder auch speziell bei Lupus in Form subkutaner Umspritzung, welche offenbar nicht die davon erhofften Erfolge hat sehen lassen.

In diesem letzten Abschnitt der vorliegenden Arbeit gilt es nur noch zu berichten von neueren therapeutischen Versuchen durch intravenöse Darreichung des Trypaflavins in der Lichtbehandlung des Lupus. Das Trypaflavin, ein Akridin-Farbstoff (3,6-Diamino-10-methylacridiniumchlorid) ist in den vergangenen Jahren mit seiner mannigfachen Anwendung als ausgezeichnetes Desinficiens der Haut, aber auch intravenös bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, septischen Prozessen und neuerdings in der Gonorrhoe-Therapie immer bekannter geworden. Während es sich bei letzterer weniger gut bewährt hat, sind die Erfolge in den erstgenannten Fällen, also auch bei septischen — und Infektionskrankheiten oft ausgezeichnet. R. Stefan weist in seinem Aufsatz „Über den Wirkungsmechanismus des Trypaflavins“ vom Jahre 1921 darauf hin, dass es sich bei intravenöser Anwendung des T. in der üblichen, nicht toxischen Dosis bei Verteilung auf die gesamte Blutmenge kaum um eine direkte baktericide Wirkung handeln könne, vielmehr kommt er nach seinen Beobachtungen und Untersuchungen zu dem Schluss,

„dass die erfolgreiche Trypaflavinwirkung bei Infektionskrankheiten an das Auftreten der absoluten Monocytose gebunden ist und dass diese Verschiebung im Leukozytenbild ursächlich für die Änderung im klinischen Bild in Betracht kommt." Indem Stefan derjenigen Richtung beitritt, welche in den grossen Monozyten nicht Vorstufen des myeloischen Leukozytensystems sieht, sondern ein eigenes drittes System, nämlich die Histiozyten, also Zellen bindegewebiger Abkunft, nimmt er eine spezifische, chemotherapeutische Beeinflussung des Bindegewebsapparates, eine „bindegewebemobilisierende Kraft" des Trypaflavins an. Der Erfolg ist „die Bildung der bindegewebigen Narbe". Die von Stefan dargestellten geheilten Fälle scheinen dieser Erklärung zum mindesten nicht zu widersprechen. Wir haben bei der Behandlung unserer Lupus-Patienten keine laufende Kontrolle des Blutbildes ausgeführt und können die Auffassung Stefan's deshalb nicht stützen, nur stimmen unsere Resultate bei Lupus mit denen Stefan's bei anderen Erkrankungen insoweit überein, als wir den Erfolg in Bildung sehr guter und fester Narben unter Verdrängung des succulenten Lupusgewebes sahen. Während Stefan betont, dass seine Patienten keiner nennenswerten Belichtung ausgesetzt worden seien, und er damit die lichtsensibilisierende Wirkung des Trypaflavins für seine Versuche ausgeschaltet wissen möchte, wollte Kerl in Innsbruck sich gerade diese letztere Eigenschaft des Farbstoffes bei der Lichtbehandlung seiner Lupus-Patienten zunutze machen. Und angeregt durch die diesjährigen Mitteilungen seines Assistenten Konrad „Über Unterstützung der Lichttherapie durch die sensibilisierende Wirkung des Trypaflavins" haben auch wir bei unseren Lupus-Patienten in ähnlicher Weise Höhensonnenbestrahlungen nach voraufgegangenen intravenösen Trypaflavingaben angewandt und glauben gleichfalls, beachtenswerte Heilerfolge und wohl auch eine Abkürzung der Behandlungsdauer gesehen zu haben.

Im Folgenden soll über die Mehrzahl unserer Fälle berichtet werden:

Fall I. Der zuerst behandelte Fall war ein 40jähriger Landarbeiter mit Lupus hypertrophicus der linken Wange, der in frühester Jugend am linken Ohr beginnend allmählich ohne Therapie — von einer dreimaligen Röntgenbestrahlung vor 6 Jahren ausserhalb der Klinik abgesehen — auf die Wange übergegriffen hatte. Das linke Ohr sieht wie abgenagt aus und ist von einer dünnen atrophischen, glänzenden Haut mit deutlich hervortretender Gefässzeichnung über-

zogen. Fast die ganze linke Wange ist in eine derbe, knotig-höckerige rote Platte verwandelt, welche einige mm aus dem Niveau der gesunden Haut hervorragt. — Therapie: schon 2 Monate war der Lupus mit Pyrogallussalbe (erst 10, später 2%) behandelt und während dieser Zeit zweimal mit je 10×3 mm Alum. röntgenbestrahlt worden, als die Behandlung mit Trypaflavin und Licht einsetzte. In 4 Wochen erhielt der Patient jetzt 12 Trypaflavin-Injektionen mit nachfolgenden Höhensonnenbestrahlungen des Oberkörpers. Am Ende dieser dreimonatlichen Behandlungszeit zeigte sich eine völlig glatte und im Niveau der gesunden Haut liegende Fläche, welche keinerlei verdächtige Einlagerungen erkennen liess. — Bei der Nachuntersuchung 4 Monate später, auf deren Ergebnis natürlich besonderer Wert zu legen ist, wiesen die Randpartien an Wange und Halsseite zwar neue Knötchen auf, diese waren aber im Gegensatz zu gewöhnlichen Lupusknötchen von relativ harter Konsistenz und liessen auf Glasspateldruck nur graue, scharf umschriebene Plasmazelleneinlagerungen vermuten.

Fall II. Ebenso zufriedenstellend war das Ergebnis bei einem 35jährigen Förster mit Lupus vulgaris ebenfalls der linken Wange einschliesslich des Ohrläppchens Derselbe war schon mehrmals ausserhalb unserer Klinik behandelt worden, zuletzt 1920/22 mit Quarzlampenbestrahlungen, die wegen Kostspieligkeit nicht zu Ende geführt wurden. Jetzige Behandlungsdauer 5 Monate. Anfänglich 10%ige Pyrogallussalbe, dann in 3½ Monaten 33 Höhensonnenbelichtungen und Trypaflavin-Injektionen. Auch lokal wurde die abheilende Haut selbst mit 1%iger wässeriger Trypaflavin-Lösung gepinselt und der Patient — ebenso wie die anderen Kranken — möglichst viel der natürlichen Insolation ausgesetzt. Bei der Entlassung war die Haut ganz glatt und weich, das kosmetische Resultat sehr gut und keine lupösen Einlagerungen mehr nachweisbar. — 3 Wochen später war der Befund unverändert, nach ¼ Jahr aber musste eine knapp kleinfingernagelgrosse Stelle am Rand der alten Narbe auf der Wange und eine etwas grössere hinter dem linken Ohr, weil erkrankt, gequarzt werden.

Fall III. 19jähriger Maurer mit ausgedehntem Lupus vulgaris der rechten Gesichtshälfte, seit 1914 immer wieder in klinischer Behandlung. Diesmal fast 4½ Monate stationär. Während viele Kranke den Luftzutritt zur Wunde heftiger Schmerzen wegen nicht ertrugen, solange die Ätzwirkung der Pyrogallussalbe anhielt, konnte bei diesem Patienten die kombinierte Lichttherapie gleich mit Beginn der Salbenbehandlung einsetzen. 43 Höhensonnenbelichtungen mit Sensibilisierung, keine Röntgenbestrahlung. Heilung derart, dass unbedenklich eine Plastik zur Beseitiguug eines vor mehreren Jahren entstandenen Ektropiums des unteren rechten Augenliedes, also auf der kranken Seite vorgenommen werden konnte. Die Plastik ist tadellos angeheilt und der Patient bis heute d. h. nach ¼ Jahr geheilt geblieben.

Fall IV. 16 j. Bursche. Lupus vulgaris der rechten Gesichtsseite mit Übergreifen auf die oberen Halspartien. Stark wucherndes Granulationsgewebe mit Exulcerationen. Beginn der Erkrankung im 3. Lebensjahr. Jetzt das 4. Mal über 5 Monate stationär. Nach

Auskratzung und Behandlung mit 10%iger Pyrogallussalbe in 12 Wochen 30 Höhensonnenbelichtungen nach Sensibilisierung. Keine Röntgenbestrahlung. Resultat trotz der Schwere des Falles ebensogut wie bei den vorigen. — 6 Wochen nach der Entlassung unveränderter Status. Bei der Nachuntersuchung weitere 4 Monate später war der Rand der alten flächenhaften Narbe von einer Reihe gut stecknadelkopfgrosser Knötchen besetzt, welche die gleiche auffallend feste Konsistenz zeigten wie bei Fall I und auf Glasspateldruck als graue Plasmazellinfiltrate imponierten.

Fall V. war ein 18 j. junger Mann mit Lupus vulgaris der Nase und des Naseninneren. Beginn der Erkrankung im 14. Lebensjahr. Schon 5 mal klinisch behandelt erhielt er jetzt in 7 Wochen 19 mal Höhensonne und Trypaflavin. In der hiesigen Universitäts-Ohrenklinik im Naseninnern mit Kaustik behandelt. Nicht röntgenbestrahlt. Klinisch geheilt entlassen. — Die Nachuntersuchung 8 Wochen später liess an der Nasenspitze ein einzelnes Lupusknötchen erkennen, auch die linke untere Nasenmuschel erwies sich als wieder in leichtem Grade erkrankt. Bei der Wiedervorstellung nach 1/4 Jahr keinerlei Verschlechterung.

Fall VI. 18. j. Pferdeknecht. Ähnlich lokalisierter und behandelter Lupus der Nase, aber oberflächlicher und erst 2 Jahre bestehend. Ausser Trypaflavin und Höhensonne auch zweimalige Röntgenbestrahltung (je 10 X mit 3 mm Alum.) der Nase. Patient blieb bis 6 1/2 Monate nach der Entlassung völlig geheilt.

Fall VII. Ein 19 j. Arbeiter ebenfalls mit Lupus der Nase sowie der Nasenschleimhaut. Seit 1925 jetzt zum dritten Male stationär erhielt er diesmal ausser Pyrogallussalbe lokal und Höhensonnen-Allgemeinbelichtungen 19 Trypaflavin-Injektionen und wurde nach 8 Wochen mit gutem kosmetischen Ergebnis geheilt entlassen. Im Naseninneren von der Ohrenklinik nur einmal kauterisiert. — 7 Wochen später unveränderter Befund. Bei diesem Patienten fiel starker Wuchs langen Flaumhaare entsprechend der Bartregion, doch auch solcher kürzerer Haare an der Stirn auf. Dieselbe Erscheinung in noch höherem Grade war bei einem 16 j. Burschen (Skrofuloderm und Lichen skrofulosorum) zu beobachten, der auch die noch später genauer zu beschreibenden Pigmentierungen besonders intensiv zeigte.

Fall VIII. Der Lupus am Halse einer 21 j. Landarbeiterin bestand seit 8 Jahren und kam jetzt bei der 5. Aufnahme in die Klinik nach 2 1/2 Monaten zur Heilung. Ca. 16 mal Trypaflavin und einige Male mehr Höhensonnen-Allgemeinbelichtungen. Auftreten besonders dunkler streifen- und fleckförmiger Pigmentierungen von schmutzig-graubrauner Farbe im Gesicht, am Hals, Nacken und auf den Handrücken bei allgemeiner starker Dunkelfärbung der Haut. — 10 Wochen nach der Entlassung ergab die Nachuntersuchung, dass sich mehrere Knötchen mit den beschriebenen Plasmazelleinlagerungen gebildet hatten, und nach weiteren 14 Wochen fanden sich neben diesen auch ganz vereinzelt transparente lupöse Infiltrate. Um einem Weitergreifen vorzubeugen Wiederaufnahme.

Fall IX. 30j. Schneiderin. Fam. Anm.: Vater und ein Bruder an Tbc. †, einige Geschwister leiden ebenfalls an Lupus. Bei der Patientin selbst begann der Lupus der Nase vor 6 Jahren und erforderte seitdem wegen Tiefer- und Übergreifens auf die Oberlippe mehrmals klinischer Behandlung mit Auskratzung, Goldinjektionen und Pyrogallussalbe. Dies Jahr kam die Patientin mit 2 oder 3 knapp linsengrossen Ulcerationen in der alten Narbe wieder, die offenbar nur durch chronisshe Eiterungen entstanden waren. Lupusknötchen waren nicht nachweisbar. Zur Sicherheit machten wir 2 10tägige Touren mit 10%iger Pyrogallussalbe und gaben 9mal Höhensonne und Trypaflavin. Nach 2 Monaten kam die sehr ängstliche Patientin wieder, es fand sich aber nichts Pathologisches.

Fall X. 56j. Fräulein. Von Kind auf mit Lupus mutilans und vulgaris behaftet. Seit 30 Jahren ihrer Rezidive wegen bei uns klinisch behandelt, zuletzt 1923. Jetzt in 2½ Monaten relativ rasche und kosmetisch sehr gute Abheilung der zahlreich im Gesicht neu aufgetretenen Herde. Gleich gut, nur durch Erysipel-Entstehung verzögert, heilten die erst später angegriffenen Stellen des rechten Armes ab. Die Trypaflavin-Injektionen wurden gegen Ende der Behandlung wegen eintretender Übelkeit abgesetzt und wegen ablehnender Haltung der Patientin nicht wieder aufgenommen. Erst kürzlich entlassen und noch nicht wieder nachuntersucht. — Bei dieser Kranken ebenso wie der folgenden 14j. trat im Laufe der Behandlung der bei Fall VII beschriebene Haarwuchs der Bartgegend sowie an Stirn und äusseren Halsseiten so stark auf, dass mit Bimstein gegen ihn vorgegangen werden musste.

Fall XI. 1925 erkranktes Mädchen von 14. J. mit hartnäckigem Lupus des Nasenäussern und -Inneren. Am 1. Mai 28 zum 4. Male aufgenommen. Nach 9 wöchentlicher Behandlung wohl bisher bestes kosmetisches Resultat gegenüber den früheren Erfolgen. Hochgradige Besserung auch der Nasenschleimhaut nach einmaliger anfänglicher Kaustik (Univ.-Ohrenkl.). Wie viel hier im Inneren auf Schleimhäuten die kombinierte Lichttherapie vermag, müssen erst Untersuchungen an weiteren Fällen lehren — 2 Monate später musste diese Patientin wegen eines ausgesprochenen Rezidives in Form zahlreicher einzelstehender Lupusknötchen wieder aufgenommen werden. Während der Behandlung traten auf den Fussrücken und -Sohlen etwa linsengrosse Purpuraflecken auf, die aber trotz fortgesetzter Trypaflavin-Medikation an keiner anderen Stelle entstanden.

Fall XII. 20j. Bursche vom Lande. Mit dem 3. Lebensjahr erkrankt und bisher zu Hause nur teilweise mit Salbe behandelt. Grosse flächenhafte Herde von Lupus vulgaris an den verschiedensten Körperteilen besonders auf den Nates, die unter Pyrogallussalbe und Lichtbehandlung mit Sensibilisierung sehr gut abheilten. Flache stark schuppende Stellen am linken Arm schienen anfangs allein unter der kombinierten Lichtbehandlung zurückzugehen, mussten aber später doch mit Pyrogallussalbe, welche sogar stark angriff, angegangen werden. Patient ist zur Zeit noch stationär.

Noch einige weitere Patienten wurden mit demselben guten Resultat in gleicher Weise behandelt.

Es bleibt noch die Methode der Trypaflavin-Anwendung und einiges Klinische zu besprechen. Von der 1%igen wässerigen Trypaflavin-Lösung wurden kurz vor der Höhensonnenbestrahlung allmählich ansteigend mit der Minutenzahl derselben (2—20') 5 bis 10 ccm intravenös 2—3mal wöchentlich injiziert. Bei Kindern, die anfangs nur 2 ccm erhielten, wurde noch langsamer, etwa jedes zweite Mal um $^1/_2$ ccm in die Höhe gegangen, je nach dem Alter bis zu 5 oder 8 ccm. Auch bei Erwachsenen gaben wir später als Anfangsdosis meist nur 3 ccm Trypaflavin-Lösung. Als Lichtquelle dienten zwei im Abstand von 2—3 m aufgestellte künstliche Höhensonnen (Original Hanau nach Prof. Jesionek).

Pathologischen Urinbefund, der auf das Trypaflavin zurückzuführen gewesen wäre, beobachteten wir bei dieser Dosierung niemals. Einige Patienten gaben bei der Injektion das ja auch von anderen Präparaten her bekannte, durch den ganzen Körper flutende Wärmegefühl an. Bei länger durchgeführter Trypaflavin-Medikation klagte ein kleinerer Teil der Kranken über leichte Übelkeit sowie über Nachlassen des Appetits. In einzelnen Fällen musste wegen Erbrechens und völliger Appetitlosigkeit das Spritzen vorübergehend ausgesetzt werden. Bei vorsichtiger Wiederaufnahme der Behandlung wurde dieselbe eigentlich immer vertragen. Die Mehrzahl der Patienten hatte bei guter Gewichtszunahme überhaupt keine subjektiven Beschwerden seitens der Injektionen. Auf der Haut machte sich die Sensibilisierung zunächst im Auftreten des gewöhnlichen, mitunter auch eines starken Lichterythems geltend, welches sich jedoch in unseren Fällen niemals — ebenso wenig wie bei der äusseren lokalen Pinselung — bis zur Blasenbildung steigerte, im Gegensatz zu den Beobachtungen der meisten anderen Autoren. Schon Stefan berichtet 1921, als er die lichtsensibilisierende Lichtwirkung der intravenösen Trypaflavin-Anwendung wohl als erster konstatierte, über starke Blasenbildung. Seitdem ist diese Beobachtung immer wieder und auch jetzt von Konrad bestätigt worden. Obwohl unsere Lichtbehandlung in die vorgeschritteneren Nachmittagsstunden fiel, war den Patienten noch oft genug am gleichen Tage Gelegenheit zu einem Aufenthalt in der natürlichen Sonne geboten. Wir werden auch zukünftig genau in dieser Richtung beobachten.

Das Auftreten schmutzig grau-brauner Pigmentierungen, die teils flächenhaft erschienen, teils sich fleckförmig aus der übrigen schwächer pigmentierten Haut heraushoben, können auch wir bestätigen. Ganz besonders intensiv waren diese Pigmentierungen bei einem dunkelhaarigen Mädchen mit an sich dunklem Hautkolorit (Fall VIII). Auf Schleimhäuten haben wir sie nie gesehen. Dass die Sonne im Frühjahr späteren Monaten gegenüber wirksamer ist, wie es Kerl und Konrad berichten, können wir zwar nicht unsererseits sicher sagen, weil im Sommer und Herbst die Zahl unser Lupus-Patienten gegen den Anfang des Jahres sehr zurückging, doch hatte es fast so den Anschein. Eine andere interessante Beobachtung ist folgende. Nicht nur bei jungen Männern, sondern auch Frauen und einem 14 j. Mädchen sahen wir ausgesprochene Flaumhaare von ziemlicher Länge an den Wangen, auf Kinn und Oberlippe entsprechend dem Sitz des Bartes auftreten, ausserdem aber entwickelte sich auch Haarwuchs an sonst unbehaarten Stellen wie Stirn und seitlichen Halspartieen in stärkerem Masse als sonst bei lange durchgeführten Höhensonnenbelichtungen. Am übrigen Körper war keine auffällige Veränderung des Haarkleides zu beobachten.

Der Gewinn aus der Einführung des Trypaflavins in die Lichttherapie des Lupus stellt sich dar als Bildung flacher und glatter Narben von festem gleichmässigem Charakter, wie sie vordem im allgemeinen nicht gesehen wurden, und als Abkürzung der Behandlungsdauer mit kosmetisch sehr gutem Resultat. — Die Nachuntersuchungen beschränken sich erst auf eine relativ kurze Zeit, abgesehen jedoch von den wenigen Fällen, bei denen wieder echte Lupusknötchen mit transparenten, apfelgelee-farbenen Infiltraten beobachtet wurden, ist bei anderen Patienten mit Neubildung von Knötchen deren feste Konsistenz auffällig, entsprechend dem Befund von aschgrauen Einlagerungen bei Glasspateldruck, welche auf Plasmazellansammlung schliessen lassen. Der Erfolg der Methode für die Schleimhauttuberkulose lässt sich bisher noch nicht übersehen, der Eindruck ist jedoch ein günstiger.

Wie weit eine vermehrte Absorption nicht nur sichtbaren Lichtes, sondern auch ultravioletter Strahlen durch Trypaflavin im Gewebe für die Einleitung der Heilungsvorgänge in Frage kommt, lässt sich nicht entscheiden. Zur Klärung dieser Frage könnten einerseit spektrale photographische Untersuchungen des Farb-

stoffes, welche im Gange sind, andererseits Tierversuche beitragen, die unter Abschluss von natürlichem Licht geschehen müssten. In einer Sitzung der Wiener Dermatalogischen Gesellschaft hat Hausmann bei Erörterung aller dieser Fragen seine Ansicht dahin geäussert, dass man solche Farbstoffe wie das Trypaflavin vielleicht mit aller Reserve als „Lichtspeicher" bezeichnen dürfte, welche die Energie des Lichtes nach dem Gesetz von Grothus-Draper in eine andere Energieform umwandeln könnten, ohne dass die resultierenden Prozesse in das Erscheinungsgebiet der photodynamischen Wirkungen gehören müssten. — Immerhin ist es möglich, dass neben dieser lichtübertragenden und -speichernden Fähigkeit des T. noch eine spezifisch-bindegewebsmobilisierende im Sinne R. Stefan's besteht. Auch Konrad spricht in der Veröffentlichung seiner Fälle von einer „erhöhten Tätigkeit des reticulo-endothelialen Systems", wobei er freilich eine gesteigerte Wirkung der Höhensonnenallgemeinbelichtung durch das intravenös einverleibte Trypaflavin meint, während Stefan ja eine chemotherapeutische Reizwirkung ohne die des Lichtes annimmt.

Nach den günstigen Einwirkungen des Trypaflavins in der Lichtbehandlung des Lupus verdient jedenfalls diese Methode weiter ausgebaut und an grösserem Krankenmaterial nachgeprüft zu werden.

Nachtrag:

In der Arbeit selbst wurde schon wiederholt darauf hingewiesen, dass ein endgültiges Urteil über den Wert der Methode erst nach längerer Beobachtungszeit abgegeben werden könnte. Die Nachuntersuchungen, die nach mehreren Monaten jetzt vorgenommen worden sind, lassen zwar bei einem kleinen Prozentsatz eine Heilungstendenz erkennen, wie wir sie sonst nicht zu sehen gewohnt waren.

Die grösste Anzahl der Patienten jedoch ist von Rezidiven nicht verschont geblieben. Bei Würdigung dieser Tatsache wird man also zwar die Methode als unterstützende Therapie bezeichnen können, aber als die Methode der Wahl wird man sie ebenso wenig wie viele andere, die schon vorher angegeben waren, nicht anerkennen können.

Literatur.

1. Farbe, René u. H. Simonet: Ref. n. Zentralbl. f. d. gesamte Radiologie. 1927, Bd. 3, S. 640.
2. Frieboes, W.: Derm. Zeitschr. Bd. 24, S. 641, 1917.
3. Hausmann, W.: Strahlen-Therapie, Bd. 28, S. 81 — 91 „Die Allgemeinwirkungen des Lichtes".
   Henry, ebenda.
   Politzer und Scheminsky, ebenda.
4. Hausmann, W.: VIII. Sonderband zu „Strahlentherapie" 1923. Grundzüge der Lichtbiologie u. Lichtpathologie.
   Busk, G., ebenda S. 153.
   Fischer, H., ebenda S. 166 u. a.
   Freund, L., ebenda S. 166.
   Herxheimer, K. und E. Nathan, ebenda S. 158.
   Lewin, L., ebenda S. 157.
   Meyer-Betz, ebenda S. 168 u. a.
   Neuberg, ebenda.
   Oehmke, ebenda S. 156.
   Prime, ebenda S. 156.
   Raab, ebenda.
   v. Tappeiner, ebenda.
5. Hausmann und Krumpel: Ref. n. Zentralbl. f. d. gesamte Radiologie, 1928. S. 351.
6. Hausmann und C. Sonne: Strahlen-Therapie. Bd. 25, S. 174—82, 1927.
7. Höber: Lehrb. d. Physiologie 1920.
8. Jodlbauer, A.: Sonderabdruck a. d. Handb. d. normalen u. pathol. Physiologie. Bd. 17.
   Die physiologischen Wirkungen des Lichtes.
   Dreyer, ebenda. S. 335.
   Gicklhorn, ebenda. S. 333.
   Hübl, ebenda. S. 339.
   Jodlbauer u. Haffner, ebenda. S. 338.
   Neuberg, ebenda. S. 338.
   Noack, ebenda. S. 338.
   v. Tappeiner, ebenda.

9. Jodlbauer, A.: Jahrb. über Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiet der physikal. Medizin 1908 (Sonderabdruck).
10. Kerl: Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. Bd. 26, H. 9/10, S. 466. (Sitzungsbericht d. Wiener Derm. Ges. v. 1. 12. 27).
11. Koeppe, H.: Ref. n. M. m. W. 1927, S. 1431.
12. Konrad, J.: Derm. Zeitschr. Bd. 25, S. 331, 1928.
13. Lippay, F.: Ref. n. Zentralbl. f. d. gesamte Radiol. 1927, S. 540.
14. Noltenius, F.: M. m. W. 1927, Nr. 35, S. 1497.
15. Pincussen: Strahlen-Therapie, Bd. 25, S. 523—31.
16. Stefan, R.: Med. Klinik. 1921, Bd. 1, S. 492.
17. v. Tappeiner: Biochem. Zeitschr. Bd. 12, H. 3/4 (Sonderabd.). Derselbe: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, H. 1/2 (Sonderabdruck). Derselbe: s. unter Jodbauer und Hausmann.
18. Viale, G.: Ref. n. Zentralbl. f. d. ges. innere Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 32, S. 397, 1924.

Am Schluss meiner Arbeit möchte ich nicht unterlassen, Herrn Professor Dr. Frieboes für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die erteilten Ratschläge meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Hans Hirsekorn, evangelisch, geb. am 17. Januar 1903 in Charlottenburg als Sohn des 1924 verstorbenen Reichsbankdirektors a. D. Oskar Hirsekorn. Besuchte erst 3 Jahre die Vorschule eines Realgymnasiums in Cöln, danach 9 Jahre das humanistische Gymnasium in Kattowitz O./S. Daselbst Anfang 1921 Abiturienten-Examen. Anschliessend Beginn des Medizinstudiums und Abschluss der vorklinischen Semester mit Physikum (1924) in Freiburg i. Br. Die ersten beiden klinischen Semester wurden in Breslau absolviert. Beendigung des Studiums an der Rostocker Universität. Nach bestandenem Staatsexamen im Dezember 1926 einjährige Praktikantenzeit am Universitäts-Krankenhaus Rostock (Innere und Dermatologische Abteilung). 6 Wochen vor der Approbation am 20. Januar 1928 zunächst als Hilfsassistent und nach derselben als etatsmässiger Assistent bis zum 31. 1928 an der Universitäts-Hautklinik Rostock tätig.